

INFEZIONI DA STREPTOCOCCO BETA EMOLITICO DI GRUPPO B: L'ESPERIENZA DELL'EMILIA ROMAGNA

Alberto Berardi (a), Licia Lugli (a), Giorgio Benaglia (a), Carla Cassani (b), Claudio Chiossi (c), Paolo Cipolloni (d), Fulvio Falcioni (e), Andrea Gentili (f), Giovanni Paltrinieri (g), Lia Piccinini (h), Maria Rita Rossi (i), Paola Rubbi (l), Angela Simoni (m), Pietro Somenzi (n), Mariangela Ferrari (o) e con la collaborazione del Gruppo per la Prevenzione delle Infezioni da Streptococco B della Regione Emilia Romagna

(a) *Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena, Pediatria, Ospedale Civile Guastalla*

(b) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Monte Catone, Imola*

(c) *Pediatria, Ospedale Civile Sassuolo*

(d) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile M. Bufalini, Cesena*

(e) *Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini*

(f) *Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale S. Orsola Bologna*

(g) *Pediatria, Ospedale S. Maria Bianca, Mirandola*

(h) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico, Modena*

(i) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Anna Ferrara*

(l) *Pediatria, Ospedale G. Saliceto, Piacenza*

(m) *Pediatria, Ospedale B. Ramazzini, Carpi*

(n) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico Parma*

(o) *Clinica Ostetrica, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena*

Limitati sono i dati che riguardano l'epidemiologia dell'infezione in Europa e in particolare in Italia, paese in cui non è mai stato condotto uno studio area-based per analizzare il numero dei casi in un periodo definito.

Ci siamo proposti di studiare le infezioni da SGB in Emilia-Romagna, regione in cui nel 2001 si è costituito un gruppo di lavoro, formato da pediatri, ostetrici ed epidemiologi, avente come scopo l'implementazione delle condotte di profilassi, l'elaborazione di protocolli comuni e il

monitoraggio dell'andamento dell'infezione. La strategia di profilassi adottata in Emilia Romagna si basa sulla somministrazione endovenosa di antibiotici in travaglio alle gravide colonizzate o, in mancanza di informazioni sulla colonizzazione, a quelle con fattori di rischio (1).

Disegno dello studio

È stato studiato il periodo compreso tra il 1° Gennaio 2003 ed il 31 Dicembre 2005 e sono stati inclusi i casi di infezione documentata da positività delle colture profonde (sangue e/o liquor) in soggetti con età inferiore ai 3 mesi. I casi sono stati individuati attraverso la compilazione di una scheda di rilevazione, comprendente informazioni su fattori di rischio, colonizzazione materna in gravidanza, parto, effettuazione della profilassi intrapartum, accertamenti eseguiti nel neonato, tipologia ed epoca di esordio dei sintomi neonatali, trattamenti antibiotici e di supporto, sensibilità del germe agli antibiotici. Dalla fine del 2003 è stata allacciata una rete di rilevazione tra i laboratori regionali, che ha permesso di indagare i metodi colturali utilizzati (1) e di verificare l'inclusione della totalità dei casi di infezione (retrospettivamente per l'anno 2003). Dall'anno 2005 è iniziata una collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità per la tipizzazione dei ceppi di SGB isolati. I referenti dei reparti di

neonatologia, pediatria e dei laboratori sono contattati periodicamente, per assicurare la completezza delle informazioni raccolte.

Infezioni precoci e tardive in Emilia Romagna

Nel periodo 2003-2005 abbiamo osservato 56 casi di infezione invasiva da SGB su 112.933 nati, pari allo 0,50/1.000. Le EODs (*Early Onset Diseases*) sono state 30 (0,27/1.000 nati vivi), mentre le LODs (*Late Onset Diseases*) 26 (0,23/1.000). La Figura 1 riporta l'incidenza per anno.

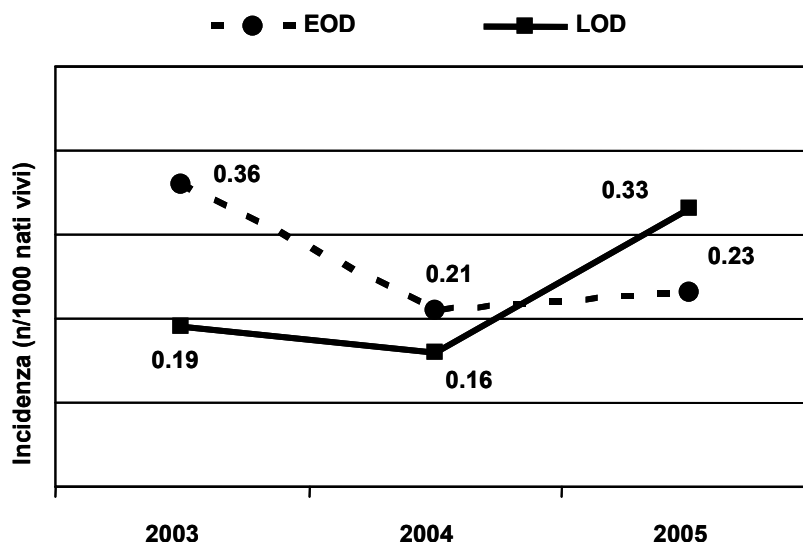


Figura 1. Incidenza dell'infezione (per 1000 nati) durante gli anni 2003-2005

Le 30 **infezioni precoci** si sono verificate in 26 neonati a termine e in 4 pretermine. Undici casi sono stati definiti come batteriemie perché scarsamente o per nulla sintomatici e senza alterazione degli indici di flogosi: 7 di questi, asintomatici, sono stati individuati a seguito di accertamenti per colonizzazione materna, mancata profilassi o fattori di rischio; altri 4 hanno presentato sintomi lievi o poco spiegabili, come ittero (2 nati), gemito transitorio (1 caso), emorragia gastrica transitoria (1 caso). I restanti 19 casi hanno presentato sintomi evidenti, comparsi alla nascita in 7 su 19 nati e nella maggioranza dei casi (16 su 19) entro le primissime ore di vita (Figura 2). L'apparato più frequentemente coinvolto all'esordio è stato quello respiratorio (14 casi) seguito da quello cardio-circolatorio: in 7 casi vi erano segni iniziali di shock settico, in 3 casi vi era già insufficienza multi-organo e 2 (entrambi prematuri) sono deceduti. In un nato a termine l'insufficienza multiorgano alla nascita è stata clinicamente indistinguibile dall'asfissia e solo la positività dell'emocultura ha permesso di chiarirne l'origine. Due soggetti hanno presentato convulsioni all'esordio. Sono stati individuati 2 casi di meningite (positività liquor-coltura), dato probabilmente sottostimato poiché solo 9 su 30 soggetti hanno eseguito la rachicentesi. Un bambino ha presentato severi danni cerebrali alla dimissione (encefalomalacia multicistica).

Delle 26 madri che hanno partorito a termine, 21 erano state screenate prima del parto: ben 17 (80,1%) avevano un tampone vaginale negativo, ma soltanto in un caso le colture erano ottimali (tampone vagino-rettale e terreni selettivi). Cinque madri (4 a termine, 1 pretermine) avevano un tampone positivo, ma per motivi diversi nessuna ha ricevuto IAP. Dodici donne (40%) avevano 1 o più fattori di rischio. In totale, solo 3 delle 30 partorienti sono state sottoposte a IAP (in 2 casi è stata completata).

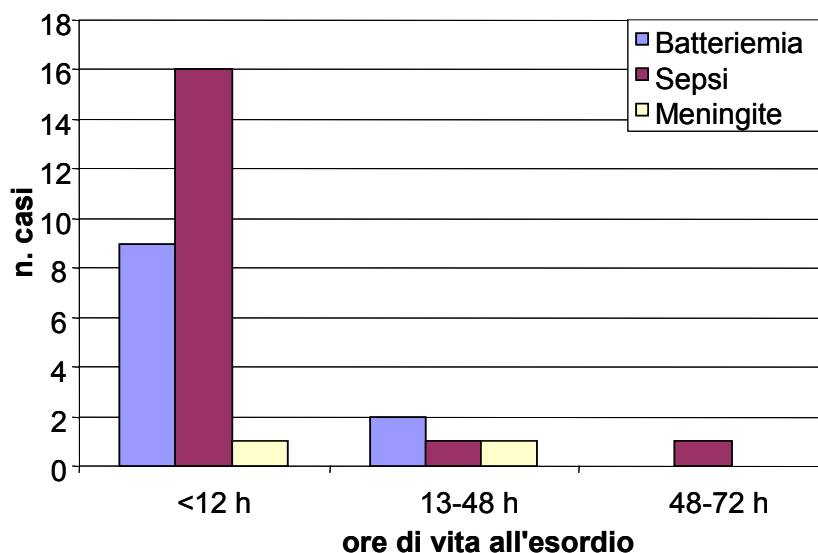


Figura 2. Tipologia ed epoca di esordio delle 30 infezioni precoci

Le 26 **infezioni tardive** hanno colpito un maggior numero di pretermine (7 su 26 nati). Tre bambini hanno presentato sintomi lievi (febbre moderata senza altri segni), senza significativo movimento dei markers di infezione, e pertanto sono stati considerati come batteriemici. Nei rimanenti 23 casi le manifestazioni sono state moderate o severe: la maggior parte dei bambini (15 casi) era febbrile all'esordio della malattia; in 11 casi vi erano segni iniziali di shock settico e in 6 casi vi era già insufficienza multi-organo, di cui 4 (3 prematuri) sono deceduti.

Convulsioni all'esordio erano presenti in 2 bambini. Le meningiti sono state 12 (11 casi con esame colturale positivo, 1 con positività degli antigeni batterici), ma sono probabilmente sottostimate, in quanto solo 15 su 26 bambini hanno effettuato la rachicentesi. Un solo bambino ha sviluppato infezione focale (cellulite). Quattro bambini hanno presentato severi danni cerebrali alla dimissione (2 casi di idrocefalo, 1 encefalomalacia multicistica, 1 leucomalacia periventricolare).

La maggior parte delle infezioni è comparsa alla fine del primo mese di vita, ma diverse hanno esordito nel secondo mese. La tipologia delle infezioni e l'età media di esordio sono illustrati nella Figura 3.

Un dato interessante è che ben 7 bambini con LOD avevano eseguito una profilassi in travaglio e/o un trattamento antibiotico durante la prima settimana di vita. Nella Tabella 1 sono riportati i nati che hanno sviluppato l'infezione tardiva, alcuni dei quali sono deceduti.

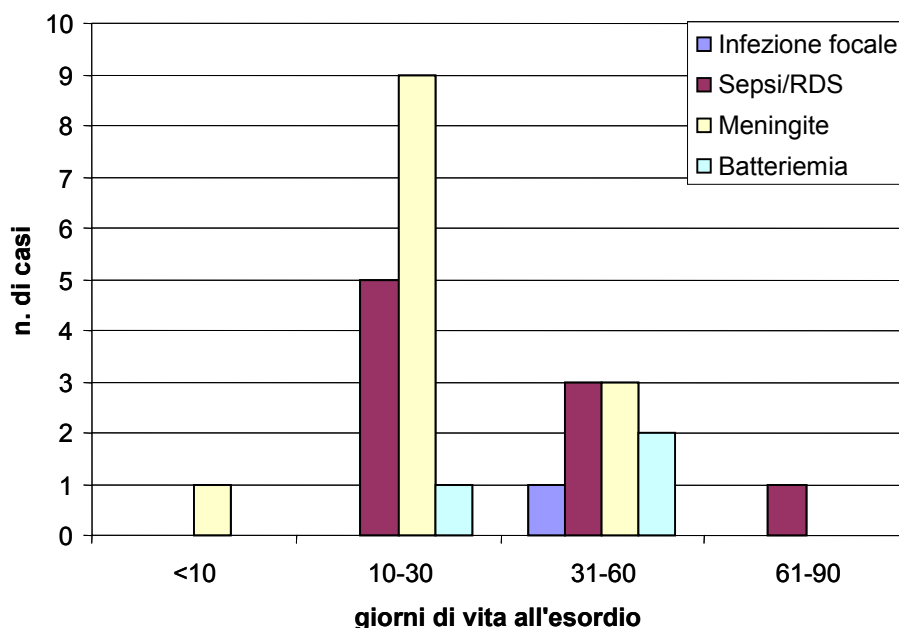


Figura 3. Tipologia ed epoca di esordio delle 26 infezioni tardive

Tabella 1. Profilassi materne o neonatali nei nati che hanno sviluppato l'infezione tardiva, alcuni dei quali sono deceduti

Trattamenti	Profilassi materna completa	Nessuna profilassi materna
SI trattamento neonatale (1 ^a settimana)	2 (1 decesso)	3 (2 decessi)
No trattamento neonatale (1 ^a settimana)	2	19 (1 decesso)

Conclusioni

I dati da noi ottenuti mostrano alcuni aspetti importanti:

- Nella stragrande maggioranza dei nati a termine l'infezione precoce è stata trasmessa al bambino da madri con tampone falsamente negativo. I neonati pretermine colpiti sono stati pochi.
- In diversi casi le infezioni precoci sono state asintomatiche o con sintomi modesti, la mortalità è stata bassa (2 soli nati) e confinata ai nati pretermine
- Il rapporto infezioni precoci/tardive è variato durante i 3 anni dello studio (Figura 1) e nell'ultimo anno le forme tardive sono state prevalenti. Questo trend è ancora più evidente analizzando i dati dei primi 10 mesi dell'anno 2006, che non abbiamo riportato (7 infezioni precoci, 17 tardive).
- Le infezioni tardive si manifestano quasi sempre nei primi 2 mesi di vita, con un acme a 10-30 giorni.
- Le LODs colpiscono più prematuri delle precoci (27% vs 13%), sono più gravi (maggiore mortalità, maggiori esiti a distanza) e la profilassi antibiotica in travaglio o alla nascita

non sembra influenzarne la comparsa. La mortalità, anche per le LODs, riguarda quasi esclusivamente i nati pretermine.

In anni recenti sono segnalate sempre più di frequente infezioni nei nati da madre con tampone falsamente negativo. Spesso si tratta di colture materne inappropriate (tamponi vaginali o cervicali piuttosto che vagino-rettali, uso di terreni non selettivi) (2), ma il problema è stato osservato anche là dove le colture sono eseguite con metodi ottimali (3, 4). Una serie di fattori, spesso incontrollabili (raccolta imperfetta del tampone, errori nelle pratiche di trasporto e conservazione del materiale, ecc.), possono alterare i risultati dello screening prenatale e dare una falsa rassicurazione in caso di tampone negativo.

Nella nostra casistica le EODs si sono generalmente manifestate con sintomi respiratori, spesso associati ai segni di una scarsa perfusione cutanea. L'esordio è stato nella stragrande maggioranza dei casi entro le prime 12 ore di vita, un tempo in cui non sono ancora pervenuti gli esiti delle colture. La febbre è invece il sintomo di esordio più frequente delle LODs ed anche in questo caso la ridotta perfusione cutanea è spesso presente. Dato che molte forme sono fulminanti, solo il trattamento precoce ne migliora la prognosi. È perciò necessario diagnosticare precocemente l'infezione, già alla comparsa dei segni iniziali, che spesso sono sfumati e non specifici (torpore, irritabilità, colorito grigiastro, apnee, difficoltà respiratoria, ittero). La tachicardia, il tempo di ricircolo allungato (≥ 3 "), la contrazione della diuresi, possono essere segno di uno shock settico incipiente (5). L'emocoltura va effettuata in tutti i neonati e lattanti che hanno sintomi sospetti, perché conferma l'infezione e permette di disporre dell'antibiogramma. Anche la rachicentesi è un esame fondamentale, infatti la meningite è molto frequente (80% dei casi che eseguono la rachicentesi) e la negatività dell'emocoltura non esclude la presenza di infezione del sistema nervoso centrale.

La meningite richiede un trattamento antibiotico con penicillina o derivati più prolungato (durata di almeno 14 giorni), a dosi 2-3 volte maggiori rispetto a quelle utilizzate per la sepsi; inoltre l'infezione del sistema nervoso centrale da SGB è caratterizzata da esiti neuro-sensoriali di gravità variabile in circa la metà dei casi (6) e necessita pertanto di un follow-up clinico e neurosensoriale per diversi anni (7).

L'incidenza dell'infezione da noi osservata (totale 0,50 /100 nati; 0,27/1000 per le EODs, 0,23/1000 per le LODs) è bassa se confrontata con altri paesi, ma è probabile vi sia una sottostima dei casi. Infatti nel neonato l'emocoltura ha bassa sensibilità (< 40%) (8) e la crescita del germe può essere inibita dalla somministrazione di antibiotici in travaglio. Inoltre nella nostra regione vi era scarsa abitudine ad eseguire colture profonde (9), e nonostante le indicazioni a un approccio diagnostico più attento, è possibile che le condotte non siano state uniformemente rigorose e che siano stati eseguiti trattamenti antibiotici prima di raccogliere le colture.

Dalla nostra casistica si evidenzia uno spostamento dell'epoca dell'infezione, che in era pre-profilassi colpiva soprattutto i nati nelle prime ore di vita, spesso pretermine, mentre oggi sempre più spesso interessa i lattanti, con forme severe e numerose meningiti.

Nel complesso gli esiti dell'infezione sono stati rilevanti: 6 bambini deceduti, 6 con lesioni cerebrali gravi alla dimissione. È probabile che un numero maggiore di soggetti avrà sequele a distanza, sia come conseguenza delle infezioni del sistema nervoso centrale, sia a seguito di infezioni gravi che hanno portato allo shock settico.

In conclusione, le infezioni da SGB sono ancora un importante problema nel neonato e lattante. La loro prevenzione coinvolge molte figure professionali in un percorso difficile e complesso, che va dalle ultime settimane di gestazione ai primi mesi di vita. Nonostante la profilassi abbia ridotto le infezioni ad esordio precoce e migliorato la loro prognosi, le forme tardive non sono diminuite e sono tuttora gravi. L'obiettivo di una prevenzione di tutte le

infezioni invasive potrà forse essere raggiunto attraverso l'immunizzazione materna attiva all'SGB.

Bibliografia

1. Berardi A, Lugli L, Rossi K, Della Casa Muttini E, Gallo C, Gargano G, Tridapalli E, Stella M, Ferrari F and Emilia-Romagna GBS Prevention Working Group. Group B Streptococcus Prevention Policies in a North Italian Area. In: ESPR European Society for Pediatric Research Siena, Italy August 31-September 3, 2005 *Pediatr Res* 2005;58:359.
2. Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD, Faix RG. Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: residual problems. *J Perinatol* 2003;23:265-71.
3. Share L, Chaikin S, Pomeranets S, Kiwi R, Jacobs M, Fanaroff AA. Implementation of guidelines for preventing early onset group B streptococcal infection. *Semin Perinatol* 2001;25:107-13.
4. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240-6.
5. Berardi A, Mariotti I, Pagano R, Scirpoli F, Lugli L, Garetti E, Roversi MF, Ferrari F. Lo shock settico in età pediatrica. *Medico e Bambino* 2006;25:289-97.
6. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *Br Med J* 2001;323:533-6.
7. Edwards MS, et al. Group B Streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, (Ed.) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 1091-156.
8. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S45-9.
9. Berardi A, Lugli L, Rossi K, Tridapalli E, Facchinetti F, and GBS and Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Prevention of group B streptococcal infection in a North-Italian area. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:691-2.